

Rec'd PCT/TT3 12 OCT 2004

511, 048

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
23 octobre 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/086412 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

A61K 31/66

(74) Mandataires : **MARTIN, Jean-Jacques** etc.; Cabinet
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR03/01178

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international : 14 avril 2003 (14.04.2003)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/04596

12 avril 2002 (12.04.2002) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **DENIZOT,**
Benoît [FR/FR]; 79, boulevard Eugène Chaumin, F-49000
Angers (FR). **DENIZOT, Anne** [FR/FR]; 79, boulevard
Eugène Chaumin, F-49000 Angers (FR). **HINDRE,**
François [FR/FR]; 45, boulevard de la Duchesse Anne,
F-35700 Rennes (FR). **PORTET, David** [FR/FR]; 8,
impasse du Chêne Vert, F-49125 Tierce (FR).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US
seulement*

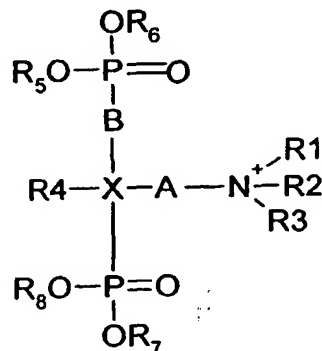
Publiée :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport*

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: POLYPHOSPHONATE DERIVATIVES FOR TOOTHPASTE COMPOSITIONS

(54) Titre : DERIVES POLY-PHOSPHONATES POUR COMPOSITIONS DENTIFRICES



(57) Abstract: The invention relates to a medicament containing the polyphosphonate compound of general formula (I) as an active ingredient.

(57) Abrégé : Médicament contenant en tant que principe actif le composé polyphosphonate de formule générale (I).



WO 03/086412 A2

WO 03/086412 A2



En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

Dérivés poly-phosphonates pour compositions dentifrices.

L'invention concerne un composé polyphosphonate utilisé comme médicament, en particulier d'hygiène buccale, une composition d'hygiène
5 buccale comprenant un tel composé bisphosphonates, l'utilisation d'un tel composé pour la préparation d'un médicament plus spécifiquement destiné à la prévention de l'apparition et le développement de la plaque dentaire.

La flore bactérienne buccale est constituée de très nombreux taxons en association, et organisée sous forme d'un biofilm multigénérique
10 communément appelé plaque dentaire. Cette flore est associée au développement de la pathologie carieuse et parodontale. Certaines espèces telles que *Streptococcus mutans*, *S. sobrinus* et *Lactobacillus*, identifiables dans ce biofilm, sont cariogènes et constituent les espèces colonisatrices primaires des surfaces dentaires par interaction avec des molécules
15 d'origine salivaire.

Les espèces bactériennes de la flore buccale expriment des facteurs de virulence dont les effets sont observables localement et certains à distance : facteurs de colonisation (adhésines), de persistance (agressines, protéines de stress...), et de destruction tissulaire (agressines, activités protéasiques...).

20 Les streptocoques de la cavité buccale colonisent les surfaces dentaires par l'intermédiaire des adhésines qui sont de constituants protéiques de la paroi bactérienne. *S. mutans* joue un rôle-clé à la fois dans le déclenchement et le développement du processus carieux grâce à son métabolisme de type homofermentaire, mais aussi à sa capacité de produire des homopolymères
25 de glucose en particulier (dextranes solubles), synthétisés par des glucosyltransférases (GTFs). Les GTFs participent aux capacités d'adhérence des streptocoques cariogènes par l'intermédiaire des polymères de glucose.

La carie peut affecter l'émail, la dentine et la pulpe de la dent. Les symptômes peuvent aller de la simple déminéralisation jusqu'à la destruction
30 totale de la dent.

La plaque dentaire adhère à la couche très mince qui entoure chaque dent et qui comprend des protéines salivaires. Une plaque dentaire de 5 jours, si elle n'est pas retirée par brossage, peut former une couche épaisse atteignant environ 60 micromètres. Une plaque cariogène peut souvent
35 comprendre 2×10^8 bactéries *S. mutans*/mg de poids sec et peut rapidement

libérer par fermentation du glucose et du fructose suffisamment pour générer un pH acide de la plaque de 5.5 ou moins provoquant une déminéralisation des surfaces dentaires.

5 L'apparition de la plaque dentaire et son développement peuvent être inhibés notamment par un brossage de dents rigoureux. Toutefois celui-ci présente un caractère fastidieux utilisé quotidiennement, durant toute la vie nécessitant une forte motivation, une certaine habileté et une bonne instruction. En outre une bonne hygiène buccale par brossage régulier ne suffit pas nécessairement pour éviter les gingivites et la formation de la plaque
10 dentaire notamment.

Par ailleurs, de nombreuses personnes sont incapables de mettre en œuvre correctement les techniques préconisées de brossage. En outre, l'utilisation d'antibiotiques est proscrite compte tenu de leurs effets secondaires de façon systématique dans la prophylaxie de la plaque dentaire.
15 Les molécules à pouvoir bactériolytique sont susceptibles d'entraîner la libération massive des constituants bactériens ou la dissémination de gènes de résistance aux antibiotiques. Le rôle des antiseptiques et des antibiotiques ne peut être que transitoire, additionnel ou supplétif.

Certaines substances ont été identifiées comme inhibant la formation de
20 la plaque dentaire, telles que la chlorhexidine, quand elle est utilisée deux fois par jour en rinçage buccal à une concentration de 0,2%. Sa rémanence prolongée dans la cavité buccale rend son efficacité plus grande. La chlorhexidine possède également une affinité pour l'hydroxyapatite (composant minéral de l'émail), mais du fait de ses effets secondaires
25 (coloration des dents, de la muqueuse et des composites), la chlorhexidine ne convient pas pour un traitement de longue durée.

On a constaté que l'usage d'un vernis contenant de la chlorhexidine associée au thymol (Cervitec®, Vivadent) entraîne la réduction de la carie des sillons. Ce vernis semble particulièrement indiqué chez les jeunes patients
30 porteurs d'appareils orthodontiques fixés.

La chlorhexidine en rinçage buccal reste un des antiseptiques les plus recommandés dans la prévention de la plaque dentaire, étant indiquée lorsque les méthodes mécaniques devront être suspendues ou temporairement renforcées.

Un autre agent anti-bactérien, non ionique, le triclosan, mentionné par exemple dans le brevet US 6 136 298, associé à un copolymère d'éther polyvinyl méthyle et d'acide maléique présente l'avantage de réduire la plaque, les gingivites, le tartre et les caries, sans effet secondaire et sans modifier l'écologie de la flore buccale. Toutefois, on est toujours à la recherche de nouveaux composés renforçant l'efficacité du traitement contre la plaque dentaire.

Une autre approche consiste à agir sur les interactions spécifiques qui existent entre les micro-organismes de la cavité buccale et les surfaces dentaires. Des composés spécifiques peuvent interférer avec ces interactions et constituer un moyen de prévention ou de contrôle de la formation de la plaque dentaire. On a ainsi utilisé des surfactants ou des polymères destinés à réduire ou empêcher les protéines salivaires de s'adsorber à la surface de l'émail. Les surfactants tendent en effet naturellement à s'adsorber à toutes les surfaces réduisant fortement l'énergie interfaciale. L'affinité de la molécule pour une interface est généralement affectée par les propriétés des parties hydrophobes et hydrophiles. La plupart des surfactants s'adsorbent sur la surface selon des orientations bien définies, et l'action sur l'adsorption et la désorption des protéines peut être intimement associée à l'orientation des surfactants sur la surface.

Il existe un très grand nombre de surfactants pouvant être utilisés, notamment pour améliorer l'hygiène buccale, dont certains sont mentionnés dans le brevet US 6,013,274. Par exemple une composition dentaire comprend entre 0,01 et 20% en poids d'un surfactant, ou d'un mélange de surfactants, anionique, cationique, non ionique, et zwitterionique. Par exemple on peut citer des surfactants ayant une tolérance orale tels que monoglycérides, des glycérides, des monoglycérides sulfonates, d'autres esters d'acides gras, des sulfates d'alkyles, des polysorbates, des composés alkyles ammonium quaternaire, des carboxylates, des polyoxyéthylènes, des phosphonates, des sulfates d'alkyles de sodium, des lauryl sulfates de sodium.

Les surfactants se fixent de manière compétitive à la surface dentaire, empêchant ainsi les protéines d'y adhérer. Toutefois, la difficulté réside dans l'identification d'un surfactant particulièrement approprié qui a une très bonne efficacité pour lutter contre la plaque dentaire. Par ailleurs, certains

surfactants, comme cela est décrit dans le brevet US 5,993,784, ont un effet moussant excessif pour l'utilisateur.

On connaît également l'utilisation de molécules qui induisent une précipitation des protéines (précipitants), telles que des molécules polyioniques qui déplacent la pellicule de protéine de la dent et forment des ponts entre et avec les protéines (les gommes de xanthane, par exemple).

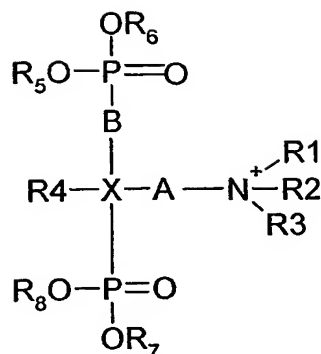
US 5,270,365 et EP 0 216 681 décrivent l'utilisation de l'alendronate (acide 4-amino-1-hydroxybutylidène-1,1-biphosphonique) par voie orale ou par injection respectivement pour le traitement de la parodontite associée à la perte de l'os dentaire et contre le déchaussement des dents.

L'invention vise à palier les inconvénients de l'art antérieur en proposant un composé et une composition particulièrement efficace et adaptée à l'hygiène buccale, selon différentes applications possibles, notamment pâtes et gels dentifrices, bains de bouche, chewing-gums, gels non abrasifs.

L'invention vise également à fournir des compositions d'hygiène buccale utilisant une quantité efficace de composé actif, apte à lutter contre les agents bactériens à l'origine d'altérations de la cavité buccale pouvant être traitées par voie topique.

L'invention vise en particulier à obtenir une composition comprenant un composé capable à la fois d'être un bon inhibiteur compétitif de la fixation des protéines décrites ci-dessus, de se fixer efficacement et suffisamment durablement sur la surface dentaire à protéger.

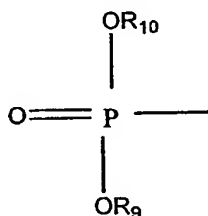
A cet effet, l'invention a pour objet selon un premier aspect un composé polyphosphonate utilisé comme médicament, ledit composé étant de formule générale I :



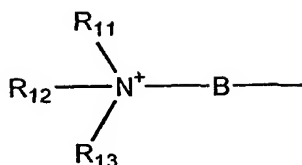
(I)

Dans laquelle :

- 1) R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ou aryle en C1-C6 ;
- 2) X est un atome de carbone C ou un atome d'azote N ;
- 3) A, B et C représentent une liaison chimique, un groupe alkyle ou aryle en C1-C6, un groupe carbonyle, ou un groupe hydrophile ;
- 4) R₄ représente :
 - a) soit un atome d'hydrogène, un groupe OH, un groupe alkyle ou aryle en C1-C6, ou un acide carboxylique en C1-C6, un doublet libre (si X est un azote N) ;
 - b) soit un phosphonate de formule ;



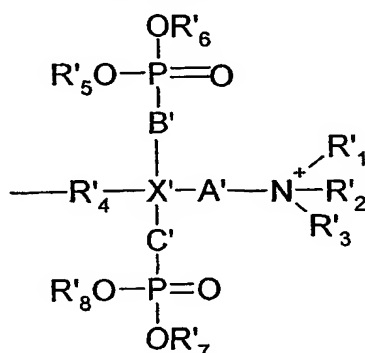
- 15 dans laquelle R₉, R₁₀ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, ou un groupe alkyle ou aryle en C1-C6 ;
- c) soit un groupe ammonium quaternaire de formule



- dans laquelle R₁₁, R₁₂, R₁₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, ou un groupe alkyle ou aryle en C1-C6, et B représente une liaison chimique, un groupe alkyle en C1-C6, un groupe carbonyle, ou un
- 5 groupe hydrophile ;

d) soit un groupe hydrophile ;

e) soit un composé polyphosphonate de formule générale II suivante :



(II)

- 10 dans laquelle :
- R'₁, R'₂, R'₃, R'₅, R'₆, R'₇, R'₈ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, ou un groupe alkyle ou aryle en C1-C6 ;
 - X' est un atome de C ou un atome de N ;
 - A', B' et C' représentent une liaison chimique, un groupe alkyle ou aryle en
- 15 C1-C6, un groupe carbonyle, ou un groupe hydrophile;
- et R'₄ représente un groupe alkyle ou aryle en C1-C6, ou un acide carboxylique en C1-C6 ;
- ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces composés polyphosphonates de formule I ou II.

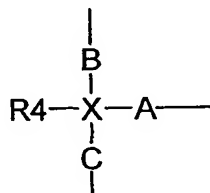
- 20 Ce composé I est plus spécialement destiné à inhiber l'apparition et le développement de la plaque dentaire.

Avantageusement ce composé I est un composé bisphosphonate.

R1,R2,R3 sont avantageusement identiques entre eux et représentent des groupes méthyle ou éthyle.

R5,R6,R7,R8 sont avantageusement identiques entre eux et représentent des atomes d'hydrogène ou des groupes méthyle.

5 Le groupe



est avantageusement un groupe hydrophile de 1 à 6 atomes de carbone.

Le ou les groupes hydrophiles sont typiquement choisis parmi les groupes de formule -L-Q, dans lesquels L est une liaison chimique ou un
10 groupe alkyle en C1-C6 linéaire ou ramifié, et Q est choisi parmi :

- a) un groupement hydroxyle, amine, carboxyle, sulfate, phosphate ;
- b) un groupe alkyle linéaire ou ramifié C1-C6 contenant un ou plusieurs groupements hydroxyle, amine, carboxyle, sulfate, phosphate ;
- c) un groupement M, OM, CONHM, NHCOM dans lequel M est un
15 groupement hydrophile ;
- d) un groupement hydrophile selon les points a), b) ou c), protégé par un groupement qui redevient un groupement hydrophile après une hydrolyse biologique.

A représente de préférence un groupe alkyle en C1-C6 ou un groupe -
20 O-(CH₂)_n- où n = 1 à 6, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes hydroxyles.

Selon un deuxième aspect, l'invention a pour objet une composition buccale, avantageusement topique et destinée à l'hygiène de la bouche, comprenant un composé polyphosphonate I tel que décrit ci-dessus, ou un
25 mélange de tels composés polyphosphonates.

Selon un mode de réalisation la composition comprend entre 0,01 et 20% , avantageusement entre 0,05 et 5 %, et encore plus avantageusement entre environ 0,1 et 2 % en poids de composé I.

La composition peut également comprendre en outre au moins un des éléments choisis parmi un agent antibactérien, agent de polissage, agent épaississant, agent humectant, arôme, agent sucrant, agent de blanchiment.

La composition se présente typiquement sous la forme d'un bain de
5 bouche, d'un liquide à pulvériser, d'une pâte dentifrice, d'un gel dentifrice ou analogue.

Selon un autre aspect, l'invention a pour un objet un composé polyphosphonate I tel que décrit ci-dessus pour la fabrication d'une composition d'hygiène buccale destinée à inhiber l'apparition et le
10 développement de la plaque dentaire.

Par le terme « groupe alkyle », on entend au sens de la présente invention tout groupe alkyle de 1 à 10 atomes de carbones, linéaires ou ramifiés substitué ou non, en particulier, le groupe CH₃.

Par le terme « acide carboxylique », on entend au sens de la présente
15 invention tout groupe alkyle tel que défini ci-dessus auquel est lié un groupe carboxylique (-COOH).

Le terme « pharmaceutiquement acceptable » signifie que les sels du composé polyphosphonate I ont les mêmes propriétés pharmacologiques générales que la forme acide libre et sont acceptables d'un point de vue de la
20 toxicité. Parmi les sels possibles, on inclut notamment les sels suivants : acétate, benzoate, bicarbonate, bisulfate, bitartrate, borate, bromure, calcium, carbonate, chlorure, citrate, lactate, isothionate, malate, méthylbromure, méthylnitrate, nitrate, sel d'ammonium, oléate, oxalate, palmitate, phosphate, diphosphate, stéarate, sulfate, succinate, tartrate. En outre, lorsque le
25 composé bisphosphonate comprend une partie comprenant un groupement acide, on peut citer comme sel pharmaceutiquement acceptable des sels de métaux alcalins, tels que les sels du sodium ou de potassium, les sels de calcium ou de magnésium, ou des sels formés par des ligands organiques appropriés tels que des sels d'ammonium quaternaire.

30 Selon un mode de réalisation, la présente invention concerne une méthode pour traiter ou prévenir le développement de la plaque dentaire, comprenant l'administration d'une telle composition dentifrice, de composés polyphosphonates en quantité thérapeutiquement efficace, ou d'un sel

pharmaceutiquement acceptable de polyphosphonate. Par le terme « quantité thérapeutiquement efficace », on entend que la quantité de polyphosphonate administrée permet de limiter et réduire l'apparition et le développement de la plaque dentaire.

5 L'invention sera particulièrement bien comprise à la lecture de la description détaillée qui suit.

Les composés bisphosphonates, caractérisés par des liaisons phosphore-carbone (P-C-P), sont des composés stables résistants à des hydrolyses chimiques ou biologiques, comme rappelé dans le document
10 WO9836064.

La demanderesse a réussi à démontrer que le composé I est particulièrement efficace pour empêcher la fixation des protéines sur des surfaces notamment dentaires. Une difficulté toute particulière réside dans l'identification de composés ayant un comportement particulièrement efficace
15 pour l'application recherchée.

Les composés polyphosphonates utilisés ont un comportement complémentaire par rapport à celui des surfactants.

Un surfactant est un matériau qui comprend à la fois une partie hydrophobe non polaire et une partie hydrophile polaire, et qui est capable de
20 former une interface entre deux surfaces de différentes polarités. Le terme surface est utilisé couramment pour les surfactants et peut être à la fois une surface solide ou une surface liquide, ou une surface non solide et une surface liquide. Toutefois, tous les matériaux qui comprennent une partie polaire et une partie non polaire ne sont pas des surfactants efficaces. Par exemple, la
25 partie non polaire doit être suffisamment grande pour être suffisamment attachée à une surface solide non polaire. Le rapport de polarité entre la partie hydrophile et la partie hydrophobe doit également être approprié et optimisé pour chaque application.

Les surfactants non ioniques sont généralement définis comme le produit
30 de la condensation de groupes oxyde d'alkylènes (hydrophiles) avec un composé hydrophobe qui peut être aliphatique ou alkyle aromatique. Par exemple, on peut citer les esters de polyoxyéthylène sorbitan, des éthoxylates d'alcools gras, des produits issus de la condensation de l'éthylène oxyde et du produit de la réaction de l'oxyde de propylène et de l'éthylène diamine.

Les surfactants amphotériques sont généralement définis comme des dérivés d'amines aliphatiques secondaires et tertiaires dans lesquels le radical aliphatique peut être linéaire ou ramifié, dont l'un des substituants aliphatiques possède 8 à environ 18 atomes de carbone, et dont l'un des substituants
5 aliphatiques comprend un groupe anionique soluble dans l'eau tel qu'un groupement carboxylate, sulfonate, sulfate, phosphate, ou phosphonate. On peut citer également les bétaines.

Les surfactants anioniques incluent typiquement les sels solubles dans l'eau de sulfates d'alkyles comprenant 8 à 20 atomes de carbone dans le
10 radical alkyle (exemple : sulfate d'alkyle de sodium) et les sels solubles dans l'eau de monoglycerides sulfonés d'acides gras ayant 8 à 20 atomes de carbone (exemple : le lauryl sulfate de sodium, les sulfonates de monoglyceride de noix de coco, les sarcosinates tels que les lauroyl sarcosinates, les taurates, les lauryl sulfoacétates, les lauroyl isothionates, les
15 laureth carboxylates, les dodécyl benzènesulfonates.

La demanderesse a démontré que le composé I faisait preuve d'une grande efficacité, ce composé comportant au moins deux groupes phosphoniques afin d'assurer la fixation sur la surface à protéger, et au moins un groupe ammonium quaternaire avantageusement triméthyle.

20 En ce qui concerne le nombre de groupements phosphoniques, les résultats sont bien meilleurs avec deux groupements phosphoniques qu'avec un seul. Il semblerait que la présence d'au moins deux groupes phosphoniques permette d'avoir au moins deux points d'ancrage du composé I sur la surface à protéger. En outre, l'augmentation de stabilité semble être liée
25 à un paramètre stérique : la synergie de deux fonctions phosphonates proches apporte une meilleure stabilité au composé polyphosphonate et en particulier au bisphosphonate due à l'unique atome X qui sépare les deux atomes de phosphore.

La demanderesse a démontré que la présence d'un groupe ammonium
30 quaternaire améliore très nettement les résultats de fixation à la surface à protéger. L'explication de cette efficacité n'est pas évidente, il semblerait que la présence de cet ammonium quaternaire limite la charge globale du composé I ce qui entraînerait une moindre répulsion de ce composé sur la surface, en l'occurrence dentaire, à protéger, et donc une meilleure fixation de ce
35 composé sur le support.

Le composé I peut également comporter avantageusement:

- deux groupes phosphoniques (pour une bonne fixation) et deux chaînes latérales d'ammonium quaternaire (pour une moindre répulsion lors de la fixation)

5 - ou bien deux groupes phosphoniques (pour une bonne fixation), une chaîne d'ammonium quaternaire (pour une moindre répulsion lors de la fixation), et une liaison avec un autre composé polyphosphonique I, les composés I adjacents ayant alors tendance à former une couche répartie sur la surface à protéger.

10 Le radical A et/ou B du composé I peut être un groupe aryle. Par le terme « groupe aryle », on entend au sens de la présente invention un ou plusieurs cycles aromatiques ayant 5 à 8 atomes de carbones, pouvant être accolés ou fusionnés, substitués ou non. En particulier, les groupes aryles peuvent être des groupes phényle.

15 Mais typiquement il n'y aura pas d'intérêt particulier à avoir plus de trois atomes de carbone ou un radical phényle sur les substituants du composé I afin de ne pas générer des interactions hydrophobes non souhaitées.

20 De préférence, A et/ou B représentent un groupe alkyle en C1-C3 ou un groupe $-O-(CH_2)_n-$ où $n = 1$ à 3, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupe hydroxyles.

25 La chaîne carbonée du composé I peut néanmoins comporter typiquement jusqu'à six atomes de carbone ou hétéro-atomes. Afin d'éviter de telles interactions hydrophobes, le composé I comporte avantageusement des groupements hydrophiles entre les fonctionnalités groupe phosphonique et la ou les fonctionnalités ammonium quaternaire de la molécule.

Grâce à l'efficacité du composé I, une faible quantité dans la composition d'hygiène buccale de ce composé suffit pour être efficace, d'où une économie de composé.

30 Par ailleurs, il est entendu que l'invention concerne les isomères optiques du composé polyphosphonate I.

35 Les essais effectués ont démontré l'efficacité supérieure des composés polyphosphonates I par rapport à d'autres composés en particulier les esters diphosphoniques, les sulfonates, les phosphates, les carboxylates, les diphosphates.

Parmi les bisphosphonates, des résultats particulièrement concluants ont été obtenus avec le chlorure de 2,2-diphosphono-5-hydroxy-3-oxa-6-hexyltriméthylammonium (TMADP) et l'acide 6-triméthylammoniohexyl-1,1-bisphosphonique. Ce composé TMADP a été synthétisé en une seule étape en utilisant l'acide hydroxyéthylidène bisphosphonique (HEDP), et le chlorure de glycidyltriméthylammonium. La réaction a été effectuée dans le DMSO conservé au préalable sur tamis moléculaire. Après dissolution de HEDP (2 g ; $14,5 \cdot 10^{-3}$ mol) à 50°C dans 30 ml de DMSO, l'époxyde (2,2 g ; $14,5 \cdot 10^{-3}$ mol) est ajouté et la température portée à 110°C pendant 24 heures. Le DMSO est ensuite évaporé sous pression réduite et le produit brut est repris dans un minimum d'eau distillée. Le produit TMADP est alors chromatographié sur résine échangeuse de cations (DOWEX 50WX8-20/50 Mesh, H⁺ form). La colonne est éluée à l'eau distillée et le produit pur est recueilli entre pH = 3,0 et 3,5.

La demanderesse, soucieuse de réaliser un modèle expliquant la fixation des composés polyphosphonates, a notamment démontré qu'une plaque présentant des propriétés de fixation s'apparentant à une surface dentaire, telle qu'une plaque inox, était efficacement recouverte et protégée contre la fixation de protéines (contamination par les protéines inférieure à 10%), pour une concentration de seulement $2,86 \cdot 10^{-4}$ mol.l⁻¹ de TMADP après 10 minutes d'incubation de cette plaque avec TMADP (contamination à environ 50% pour une concentration d'environ $1,4 \cdot 10^{-4}$ mol.l⁻¹). La quantité suffisante de recouvrement de molécules TMADP sur ce modèle est de $4 \cdot 10^3$ molécules par nm² de surface de plaque.

Le composé I est intégré dans une composition pour hygiène buccale par voie topique désignée composition dentifrice comprenant typiquement entre 0,01 et 20 %, avantageusement entre 0,05 et 5 %, et encore plus avantageusement entre environ 0,1 et 2 % en poids de composé I. Par le terme dentifrice, on entend une composition pour une application topique sur les dents telle qu'une composition liquide (par exemple bain de bouche et de rinçage) ou une pâte dentifrice (sous la forme de gel, de poudre ou de pâte).

La composition peut être appliquée sur les dents par diverses techniques appropriées notamment le brossage, la teinture, la pulvérisation, le bain de bouche. D'autres moyens d'application possibles sont connus de l'homme du métier.

Divers autres ingrédients peuvent être incorporés dans la composition, tels que des agents prophylactiques, des agents de polissage, d'autres surfactants, des arômes, des agents d'épaississement ou d'humectation appropriés. Il faut en outre s'assurer que ces agents
5 n'empêchent pas la fixation souhaitée des polyphosphonates sur les surfaces dentaires.

Parmi les agents prophylactiques on peut citer des composés limitant les caries tels que du fluorure de sodium, du fluorure de potassium, de l'hydrofluorure d'hexylamine. Typiquement, ces agents prophylactiques sont
10 présents en quantités suffisantes pour fournir une concentration en ion fluorure de l'ordre de 0,5 à 2 % en poids de la composition dentifrice.

Parmi les agents de polissage on peut citer des résines (produit de condensation de l'urée et du formaldéhyde), des particules de résines polymérisées par chauffage (voir US 3 070 510), des xérogels de silice (US
15 3 538 230), des particules de silice précipitées, le pyrophosphate de calcium, le métaphosphate insoluble de sodium, l'alumine hydratée, l'orthophosphate dicalcium, ces agents étant suffisamment peu abrasifs pour ne pas altérer de manière non souhaitée la surface de la dent ou de la dentine. Ces agents peuvent représenter par exemple 5 à 95 % en poids de la composition
20 dentifrice.

Parmi les agents de gélification ou d'épaississement, on peut citer des gommes naturelles, telle que la gomme arabique, la sodium carboxyle cellulose, l'hydroxyéthyl cellulose, représentant généralement 0,5 à 10 % de la composition du dentifrice en poids.

25 Lorsque la composition dentifrice est sous forme d'un liquide buccal elle contient typiquement un alcool, un solubilisant, un agent de nettoyage non abrasif, et lorsqu'elle est sous forme d'un gel elle comprend typiquement un agent épaississant.

Parmi les humectants, on peut citer la glycérine, le sorbitol, le
30 polyéthylène glycol et d'autres alcools polyhydriques, ces humectants pouvant représenter jusqu'à environ 35 % du poids de la composition dentifrice. Typiquement la composition dentifrice peut comprendre une phase liquide représentant 10 à 99% en poids et comprenant de l'eau et un humectant en proportion variable.

Parmi les arômes, on peut utiliser éventuellement associés les huiles de menthe, le menthol, l'eugénol, l'orange, le citron, l'anis, la vanilline, le thymol, ces agents représentant généralement moins de 5 % en poids de la composition dentifrice.

5 La composition peut comprendre en outre par exemple des agents sucrants (saccharinate de sodium), des agents de blanchiment (dioxyde de titane ou oxyde de zinc), des vitamines, d'autres agents anti-plaque (sels de zinc, dont citrate de zinc, sels de cuivre, sels d'étain, sels de strontinum, allantoïne, chlorhexidine), des agents antibactériens (triclosan : 2',4,4'-
10 trichloro-2-hydroxy-diphényl éther), des agents anti-calculs (pyrophosphates de métal di et/ou tétra alcalins), des agents ajusteurs de pH, des agents colorants, des agents anti-caries (caséine, urée, glycérophosphates de calcium, fluorure de sodium, fluorophosphate de monosodium), des composés antitaches (polymères de silicone), des agents anti-inflammatoires
15 (salicylanilides substitués), des agents désensibilisants (nitrate de potassium, citrate de potassium). D'autres agents sont cités dans le brevet US 5 258 173.

Le pH de la composition dentifrice est typiquement compris entre 6 et 10.

Exemple de composition pour une pâte ou un gel dentifrice :

- 20 - composé polyphosphonate I : 0,2 à 5%
- agent abrasif : 10% à 50%
- agent épaississant : 0,1% à 5%
- agent humectant : 10% à 55%
- agent arôme : 0,04% à 2%
25 - agent sucrant : 0,1% à 3%
- agent colorant : 0,01% à 0,5%
- eau : 2 à 45%.

Exemple de composition de gel non abrasif tel qu'un gel subgingival :

- 30 - composé polyphosphonate I : 0,2 à 5%
- agent épaississant : 0,1% à 20%
- agent humectant : 10% à 55%
- agent arôme : 0,04% à 2%
- agent sucrant : 0,1% à 3%
35 - agent colorant : 0,01% à 0,5%

- eau : 2 à 45%.

Exemple de composition de bain de bouche :

- composé polyphosphonate I : 0,2 à 5%
- 5 - agent humectant : 0 à 50%
- agent arôme : 0,04% à 2%
- agent sucrant : 0,1% à 3%
- agent colorant : 0,01% à 0,5%
- eau : 45 à 95 %
- 10 - ethanol : 0 à 25%

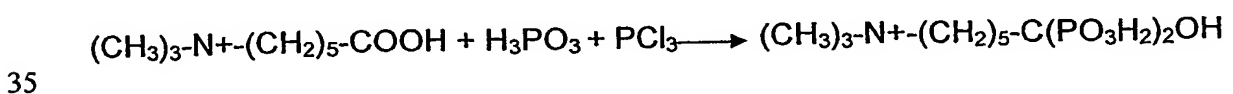
Une solution dentaire comprendra typiquement 90 à 99% d'eau. Une composition de type chewing gum comprendra typiquement une gomme de base (environ 50% à 99%), un agent arôme (environ 0,4% à 2%), un agent sucrant (environ 0,01% à 20%).

L'homme du métier incorporera de manière appropriée et sans effort excessif différents agents tels que cela est décrit dans le brevet US 6 132 702.

Pour préparer une composition dentifrice on procède par exemple comme suit : les humectants tels que la glycérine, le propylène glycol, sont dispersés avec l'agent sucrant et l'eau dans un mélangeur, jusqu'à ce que le mélange devienne un gel homogène. On ajoute alors un pigment, un ajusteur de pH le cas échéant, un agent anti-caries. Ces ingrédients sont mélangés jusqu'à obtenir une phase homogène, à laquelle on mélange alors un agent de polissage. Le mélange est alors transféré dans un mélangeur à haute vitesse, dans lequel un agent épaississant, un arôme, et le composé I sont mélangés, sous pression réduite de 20 à 100 mm de Hg. Le produit obtenu est une pâte semi-solide et extrudable.

La composition dentifrice est typiquement appliquée régulièrement, chaque jour ou tous les deux ou trois jours, d'une à trois fois par jour, à un pH d'environ 5 à 9 ou 10, en général entre 5,5 et 8.

Synthèse de l'acide 6-triméthylammoniohexyl-1,1- bisphosphonique



Mode opératoire

5 Dans un tricol, sont mélangés 1 équivalent d'acide 6-triméthylammonio caproïque et 6 équivalents H_3PO_3 . Le mélange est chauffé à 85°C pendant 10 minutes. 3 équivalents de PCl_3 sont ajoutés goutte à goutte et le mélange agité pendant deux heures. Le produit obtenu est traité avec 4ml d'eau et porté à reflux pendant 12 heures. Après passage sur charbon actif, le solvant est évaporé sous vide et le produit de la réaction est repris dans un minimum d'eau. Le produit désiré est obtenu après précipitation dans un excès d'éthanol.

10 Rendement = 35%

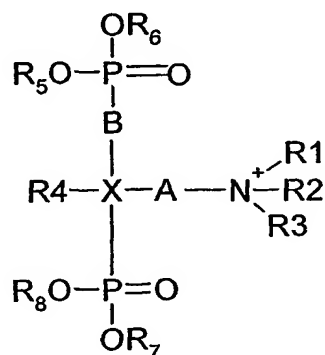
15 RMN ^1H , 500MHz, d (ppm) : 3,27 m, $\text{CH}_2\text{-N}^+$ (2H) ; 3,05 s, $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$ (9H); 1,91 m, $\text{CH}_2\text{-C-P}$ (2H) ; 1,77 m, CH_2 (2H) ; 1,61 m, CH_2 (2H) ; 1,36 m, CH_2 (2H)

RMN ^{31}P , 500MHz, d (ppm) : 19,44 ppm

20 Le composé obtenu peut être utilisé dans des compositions selon la présente invention.

REVENDICATIONS

1. Médicament contenant en tant que principe actif le composé polyphosphonate de formule générale I :



(I)

Dans laquelle :

1) R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ou aryle en C1-C6 ;

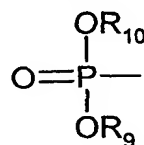
2) X est un atome de carbone C ou un atome d'azote N ;

3) A représente un groupe alkyle ou aryle en C1-C6, un groupe carbonyle ou un groupe hydrophile, B et C représentent une liaison chimique, un groupe alkyle ou aryle en C1-C6, un groupe carbonyle, ou un groupe hydrophile ;

4) R₄ représente :

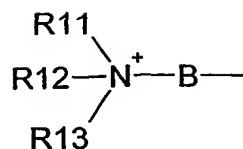
a) soit un atome d'hydrogène, un groupe OH, un groupe alkyle ou aryle en C1-C6, ou un acide carboxylique en C1-C6, un doublet libre (si X est un azote N) ;

b) soit un phosphonate de formule :



dans laquelle R₉, R₁₀ représentent indépendamment l'une de l'autre un atome d'hydrogène, ou un groupe alkyle ou aryle en C1-C6 ;

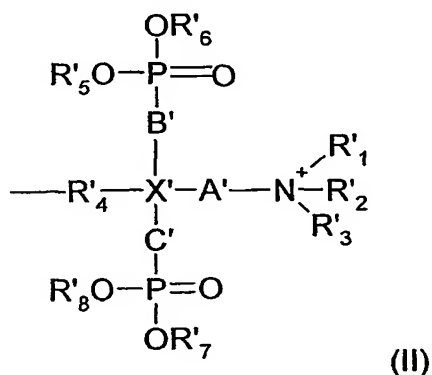
c) soit un groupe ammonium quaternaire de formule



dans laquelle R11, R12, R13 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, ou un groupe alkyle ou aryle en C1-C6, et B représente une liaison chimique, un groupe alkyle en C1-C6, un groupe carbonyle, ou un groupe hydrophile ;

d) soit un groupe hydrophile ;

e) soit un composé polyphosphonate de formule générale II suivante :



10 dans laquelle :

- R'1, R'2, R'3, R'5, R'6, R'7, R'8 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, ou un groupe alkyle ou aryle en C1-C6 ;
- X' est un atome de C ou un atome de N ;
- A', B' et C' représentent une liaison chimique, un groupe alkyle ou aryle en C1-C6, un groupe carbonyle, ou un groupe hydrophile ;
- et R'4 représente un groupe alkyle ou aryle en C1-C6, ou un acide carboxylique en C1-C6,

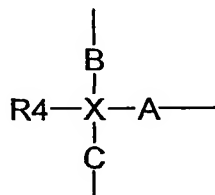
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces composés polyphosphonates de formule I et II,

20 à l'exception de l'acide 4-amino-1-hydroxybutylidène-1,1-biphosphonique.

2. Médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce que R1, R2, R3 sont avantageusement identiques entre eux et représentent des groupes méthyle ou éthyle.

5 3. Médicament selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que R5, R6, R7, R8 sont avantageusement identiques entre eux et représentent des atomes d'hydrogène ou des groupes méthyle.

10 4. Médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le groupe



est avantageusement un groupe hydrophile de 1 à 6 atomes de carbone.

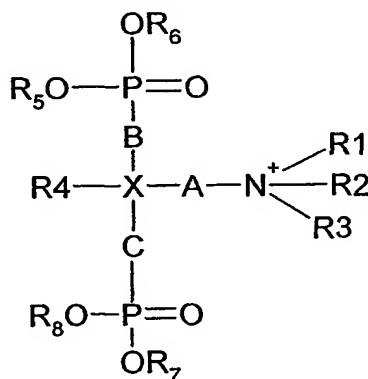
15 5. Médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le ou les groupes hydrophiles sont choisis parmi les groupes de formule -L-Q, dans lesquels L est une liaison chimique ou un groupe alkyle en C1-C6 linéaire ou ramifié, et Q est choisi parmi :

- a) un groupement hydroxyle, amine, carboxyle, sulfate, phosphate ;
- b) un groupe alkyle linéaire ou ramifié C1-C6 contenant un ou plusieurs groupements hydroxyle, amine, carboxyle, sulfate, phosphate ;
- 20 c) un groupement M, OM, CONHM, NHCOM dans lequel M est un groupement hydrophile ;
- d) un groupement hydrophile selon les points a), b) ou c), protégé par un groupement qui redevient un groupement hydrophile après une
- 25 hydrolyse biologique.

6. Médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le composé de formule I comporte deux groupements phosphoniques et un groupement ammonium quaternaire.

5 7. Chlorure de 2,2-diphosphono-5-hydroxy-3-oxa-6-hexyltriméthylammonium à titre de médicament.

8. Composition pour hygiène buccale par voie topique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé polyphosphonate de formule I :



(I)

10

dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, X, A, B et C sont tels que définis à la revendication 1,

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,

ou un mélange de tels composés polyphosphonates.

15

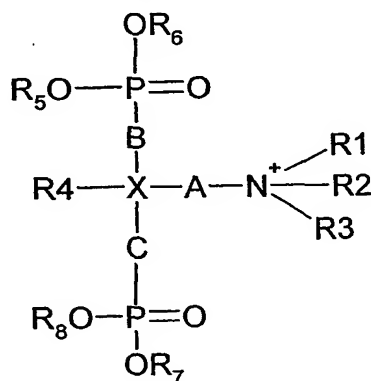
9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle comprend entre 0,01 et 20 %, avantageusement entre 0,05 et 5 %, et encore plus avantageusement entre environ 0,1 et 2 % en poids de composé I.

20

10. Composition selon la revendication 8 ou 9, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un des éléments choisi parmi un agent antibactérien, agent de polissage, agent épaississant, agent humectant, arôme, agent sucrant, agent de blanchiment.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un bain de bouche, d'un liquide à pulvériser, d'une pâte dentifrice, d'un gel dentifrice.

5 12. Utilisation d'un composé polyphosphonate de formule (I)



(I)

dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, X, A, B et C sont tels que définis à la revendication 1,

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,

10 pour la fabrication d'un médicament destiné à inhiber l'apparition et le développement de la plaque dentaire.

13. Utilisation selon la revendication 12 caractérisée en ce que le composé I est choisi parmi :

- 15
- le chlorure de 2,2-diphosphono-5-hydroxy-3-oxa-6-hexyltriméthylammonium et,
 - l'acide 6-triméthylammoniohexyl-1,1- bisphosphonique.